

Ứng dụng phương pháp bề mặt đáp ứng (RSM) trong tối ưu hóa công thức viên nén Febuxostat dập thẳng

Nguyễn Thị Ánh Nguyệt¹, Lê Thị Tường Vi²,
Trần Anh Vũ¹, Võ Thị Bích Ngọc¹ và Phạm Cảnh Em^{1*}

¹Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

²Bệnh viện Nhi đồng thành phố

TÓM TẮT

Febuxostat là một chất ức chế xanthin oxidase mới, mạnh, dùng đường uống, không purin, được sử dụng để điều trị bệnh gout và bệnh gout tophi tiến triển. Bên cạnh đó, phương pháp nén trực tiếp được sử dụng do quy trình sản xuất đơn giản và kinh tế hơn. Mục đích của nghiên cứu này là phát triển một công thức nén trực tiếp đơn giản và tiết kiệm chi phí cho viên nén Febuxostat bằng phương pháp bề mặt đáp ứng (RSM). Công thức tối ưu cho thời gian tan rã tối thiểu bao gồm 54.506% MCC, 3.925% CCS và 1.820% Mg St. Ngoài ra, công thức tối ưu đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam V. Các giá trị thực tế thu được bằng cách sử dụng điều kiện tối ưu phù hợp tốt với các giá trị dự đoán với sai số phần trăm thấp (dưới 1%). Tóm lại, việc áp dụng phương pháp thiết kế thực nghiệm DOE đã phát triển thành công viên nén Febuxostat, có thể mang lại nhiều lợi thế khác nhau với phương pháp sản xuất hiệu quả về chi phí và đơn giản.

Từ khóa: Febuxostat, viên nén, tối ưu hóa, RSM, dập thẳng

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gout (bệnh lắng đọng tinh thể monosodium urat - MSU) được đặc trưng bởi độ bão hòa urat dịch ngoại bào và phản ánh thông qua sự tăng acid uric máu với nồng độ urat huyết thanh hoặc huyết tương vượt quá 6.8 mg/dL (khoảng 400 μ mol/L) [1]. Tần suất mắc bệnh gout tại các nước gần đây có dấu hiệu gia tăng. Kiểm soát nồng độ acid uric máu là một trong những mục tiêu điều trị bệnh gout.

Febuxostat là thuốc ức chế chọn lọc men xanthin oxidase thế hệ mới, không nhân purin, được Cục quản lý dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cấp phép lưu hành từ năm 2009 [2]. Febuxostat được chỉ định để điều trị chứng tăng acid uric máu mãn tính ở bệnh nhân bị bệnh gout và không được khuyến cáo để điều trị tăng acid uric máu không có triệu chứng [2]. Ngoài ra, Febuxostat còn là thuốc dự phòng và điều trị tăng acid uric máu ở người lớn đang hóa trị liệu cho các bệnh ác tính về máu có nguy cơ trung bình đến cao của hội chứng di căn khối u. Về mặt cơ chế, Febuxostat ức chế chọn lọc xanthin oxidase - enzym đóng vai trò chuyển hóa hypoxanthin thành xanthin để tạo ra acid uric, do đó làm giảm nồng độ acid uric. Ở nồng độ điều trị, Febuxostat không ức chế các enzym khác tham gia vào quá trình tổng hợp purin và pyrimidin [3]. Ngoài ra, Febuxostat được chỉ định điều trị hạ acid

uric máu khi bệnh nhân dị ứng với Allopurinol. Hiện nay, việc sử dụng Febuxostat trên lâm sàng vẫn còn thấp vì giá thành của thuốc này cao hơn nhiều so với Allopurinol.

Dập thẳng (direct compression) là phương pháp dập viên không qua công đoạn tạo hạt. Do đó, phương pháp này có thể tiết kiệm được mặt bằng sản xuất và thời gian, đồng thời tránh được tác động của độ ẩm và nhiệt tới dược chất. Mặc khác, phương pháp dập thẳng có nhiều ưu điểm như: Hạn chế nhiễm chéo và hao hụt sản phẩm, tốc độ phóng thích dược chất ít thay đổi theo thời gian bảo quản, tăng độ ổn định cho sản phẩm, ít gây hư hỏng dược chất, áp dụng được cho cả các hoạt chất dễ bị phân hủy bởi nhiệt và ẩm hay nhạy cảm với dung môi, đặc biệt là tiết kiệm và đơn giản hơn về GMP (thực hành sản xuất thuốc tốt) [4]. Hơn nữa, tối ưu hóa thông qua mô hình tâm phức hợp (CCD) kết hợp phương pháp bề mặt đáp ứng (RSM) giúp dự đoán chính xác hơn điều kiện tối ưu sản xuất viên nén Febuxostat dập thẳng. Tất cả điều này sẽ góp phần giảm giá thành thuốc sản xuất, từ đó giảm gánh nặng về chi phí điều trị cho bệnh nhân gout. Do vậy, mục đích của nghiên cứu này là tối ưu hóa thành phần công thức viên nén dập thẳng của thuốc Febuxostat để góp phần tiết kiệm chi phí và

Tác giả liên hệ: ThS. Phạm Cảnh Em

Email: empc@hiu.vn

hạ giá thành sản phẩm. Từ đó giúp Bác sĩ và Dược sĩ phá bỏ rào cản về chi phí sử dụng Febuxostat để lựa chọn thuốc phù hợp với tình trạng bệnh và kinh tế của bệnh nhân.

2. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Hóa chất và thiết bị nghiên cứu

Dược chất Febuxostat và tá dược (cellulose vi tinh thể - MCC/Avicel PH102, natri croscarmellose - CCS, magnesi stearat - Mg St.) có nguồn gốc từ Trung Quốc với độ tinh khiết cao (pharmacy grade) và đạt tiêu chuẩn chất lượng của Dược điển Việt Nam V [5].

Các thiết bị chính được sử dụng trong nghiên cứu bao gồm: cân phân tích Shimadzu (Nhật), máy đo độ cứng và độ dày PTB 331E (Pharmatest, Đức), máy đo độ rã PTZ S/DIST3 (Pharmatest, Đức), máy đo độ mài mòn PTF E/ER (Pharmatest, Đức) và máy dập viên xoay tròn 6 chày (SBTP, Shree Bhagwati, Machtech, Ấn Độ).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp dập viên nén

Viên nén Febuxostat được bào chế bằng phương pháp dập thẳng. Dược chất Febuxostat, tá dược siêu rã (CCS) và tá dược độn (MCC) được trộn ban đầu bằng máy trộn đa năng (Việt Nam) với đầu trộn hình chữ nhật có cánh khuấy ở tốc độ 100 vòng/phút trong 2 phút. Sau đó, bổ sung tá dược trơn bóng (Mg. St.) và tiến hành trộn hoàn tất bằng máy trộn đa năng (Pharmatest, Hainburg, Đức) với đầu trộn lập phương ở tốc độ 120 vòng/phút trong 3 phút. Cuối cùng, bột được nén thành viên bằng máy dập viên xoay tròn 6 chày (SBTP, Shree Bhagwati, Ấn Độ) với chày hình viên tròn (8 mm), tốc độ quay mâm ở mức 3-4 và tốc độ quay của bàn phân phối ở mức 2-3.

2.2.2. Đánh giá thông số bột

Các thử nghiệm vi lượng của bột được đánh giá bao gồm tỷ trọng khối, tỷ trọng riêng hạt (tapped density), chỉ số Hausner, chỉ số nén, đặc tính dòng chảy (góc nghỉ) và sự hao hụt khi sấy khô [4].

$$Y = b_0 + \sum_{i=1}^k b_i X_i + \sum_{i=1}^k b_{ii} X_i^2 + \sum_{i=1}^{k-1} \sum_{j=i+1}^k b_{ij} X_i X_j + e$$

Trong đó: Y - Thông số viên nén Febuxostat dập thẳng, X_i, X_j - Biến độc lập, b_0 - Hệ số hồi quy bậc 0, b_i - Hệ số hồi quy bậc 1 mô tả ảnh hưởng của X_i với Y , b_{ii} - Hệ số hồi quy bậc 2 mô tả ảnh hưởng của X_i với Y , b_{ij} - Hệ số tương tác giữa i và j , k - Số biến độc lập, e - Sai số ngẫu nhiên.

2.2.3. Đánh giá thông số viên

Các thông số của viên nén Febuxostat dập thẳng được xác định bao gồm: Độ đồng đều khối lượng, độ dày, độ cứng, độ mài mòn và độ rã theo hướng dẫn và tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam V với các thiết bị chuyên dụng (cân phân tích Shimadzu, máy đo độ cứng và độ dày PTB 331E, máy đo độ rã PTZ S/DIST3 và máy đo độ mài mòn PTF E/ER) [5].

2.2.4. Đánh giá hàm lượng thuốc

Cân 20 viên và nghiền thành bột bằng cối thủy tinh. Lượng bột tương đương với 40 mg Febuxostat được cân chính xác và chuyển vào bình định mức 100 mL. Methanol được thêm đến 100 mL và lắc kỹ. Dung dịch được lọc qua màng lọc 0.45 μ m. Sau đó, chuyển 1 mL dung dịch gốc vào bình định mức 100 mL khác, thêm methanol đến vạch và lắc đều. Độ hấp thụ của dung dịch được đo ở $\lambda_{\max} = 314$ nm bằng máy quang phổ UV-Vis (Shimadzu 1800, Kyoto, Nhật Bản) [6]. Hàm lượng Febuxostat được tính toán bằng cách sử dụng phương trình đường chuẩn được xác định bởi nghiên cứu này như sau: $y = 0.0516x + 0.014$ ($R^2 = 0.9964$, x : nồng độ μ g/mL, y : độ hấp thụ).

2.2.5. Tối ưu hóa công thức viên nén

Để thu được viên nén Febuxostat dập thẳng tối ưu, 20 công thức khác nhau ($N = 2^k + 2k + 6 = 20$ với $k = 3$, k là số biến độc lập) được thiết kế bằng cách sử dụng một thiết kế tâm phức hợp (CCD, central composite design). Cellulose vi tinh thể (MCC), natri croscarmellose (CCS) và magnesi stearat (Mg St.) được sử dụng làm các biến độc lập. Các biến phụ thuộc được đo lường gồm độ đồng đều khối lượng (% thay đổi khối lượng), độ cứng (N), độ mài mòn (%), độ rã (phút) và hàm lượng thuốc (%). Thông qua tham khảo các nghiên cứu tương tự và khảo sát sơ bộ ở giai đoạn tiền nghiên cứu, khoảng biến thiên và mức biến đổi của 3 biến độc lập ở 5 mức ($-\alpha, -1, 0, +1, +\alpha$) được thể hiện trong Bảng 1. Thành phần của mỗi công thức viên nén được thể hiện ở Bảng 2.

Mô hình thống kê biểu diễn sự phụ thuộc của các tính chất viên nén Febuxostat dập thẳng vào các biến độc lập được mã hóa là một phương trình đa thức bậc hai có dạng như sau:

Bảng 1. Xác định khoảng biến thiên và mức biến đổi của các biến độc lập

Biến	Ký hiệu	Đơn vị	Mức nghiên cứu				
			- α	-1	0	+1	+ α
MCC	X ₁	% wt/wt	33.18	40	50	60	66.82
CCS	X ₂	% wt/wt	0.64	2	4	6	7.36
Mg St.	X ₃	% wt/wt	0.66	1	1.5	2	2.34

$\alpha = 2^{k/4} = 1.68179$ với $k = 3$, MCC- cellulose vi tinh thể, CCS- natri croscarmellose, Mg. St. - magnesi stearat.

Các hệ số hồi quy bậc 0, bậc hai và tương tác của mô hình đa thức bậc hai được tính toán bằng phần mềm Design Expert 12 với phương pháp RSM. Chất lượng của mô hình đa thức thể hiện qua hệ số R² hiệu chỉnh và phân tích phương sai ANOVA (analysis of

variance). Tính có ý nghĩa của hệ số hồi quy được xác định qua kiểm định t và tính có nghĩa thống kê được xác định qua kiểm định F. Ngoài ra, 6 thí nghiệm ở tâm để kiểm định độ lặp lại của thí nghiệm (lack-of-fit).

Bảng 2. Các công thức của viên nén Febuxostat trong thiết kế RSM

Công thức	MCC (mg)	CSS (mg)	Mg St. (mg)	Febu (mg)	Lactose (mg)	Tổng khối lượng viên (mg)
F1	80	4	2	40	74	200
F2	120	4	2	40	34	200
F3	80	12	2	40	66	200
F4	120	12	2	40	26	200
F5	80	4	4	40	72	200
F6	120	4	4	40	32	200
F7	80	12	4	40	64	200
F8	120	12	4	40	24	200
F9	66.36	8	3	40	82.64	200
F10	133.64	8	3	40	15.36	200
F11	100	1.27	3	40	55.73	200
F12	100	14.73	3	40	42.27	200
F13	100	8	1.32	40	50.68	200
F14	100	8	4.68	40	47.32	200
F15	100	8	3	40	49	200
F16	100	8	3	40	49	200
F17	100	8	3	40	49	200
F18	100	8	3	40	49	200
F19	100	8	3	40	49	200
F20	100	8	3	40	49	200

Febu - Febuxostat

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Cellulose vi tinh thể (MCC) được sử dụng rộng rãi trong dược phẩm với công dụng là tá dược độ trong công thức viên nén và viên nang ở tỷ lệ nồng độ 20-90% wt/wt. Magnesi stearat (Mg St.) được sử dụng làm tá dược trơn bóng trong sản xuất viên nén ở tỷ lệ từ 0.25% đến 5.0% wt/wt. Bên cạnh đó, natri croscarmellose (CCS) được sử dụng làm tá dược siêu rã cho viên nang hoặc viên nén. CCS có thể được sử dụng trong phương pháp dập thẳng và xát hạt ướt ở tỷ lệ lên đến 5% [7]. Do đó, MCC 40-60%, CCS 2-6% và Mg St. 1-2% được sử dụng để tối ưu hóa công thức viên nén Febuxostat dập thẳng

bằng phương pháp RSM thông qua các khảo sát sơ bộ ở giai đoạn tiền nghiên cứu.

Sau khi trộn ban đầu và trộn hoàn tất để đồng nhất dược chất và các thành phần tá dược trong công thức thu được bột thuốc Febuxostat. Bột pha trộn (blend powder) từ 20 công thức thiết kế thực nghiệm (F1-F20) thể hiện các thông số quan trọng như sau: tỷ trọng khối 0.48-0.56 g/cm³, tỷ trọng riêng hạt 0.57-0.65 g/cm³, chỉ số Hausner 1.16-1.24, chỉ số nén 15.31-19.67%, góc nghỉ 23.75-28.53° và sự hao hụt khi sấy khô 1.81-2.32%. Kết quả chỉ số Hausner của bột nằm trong khoảng

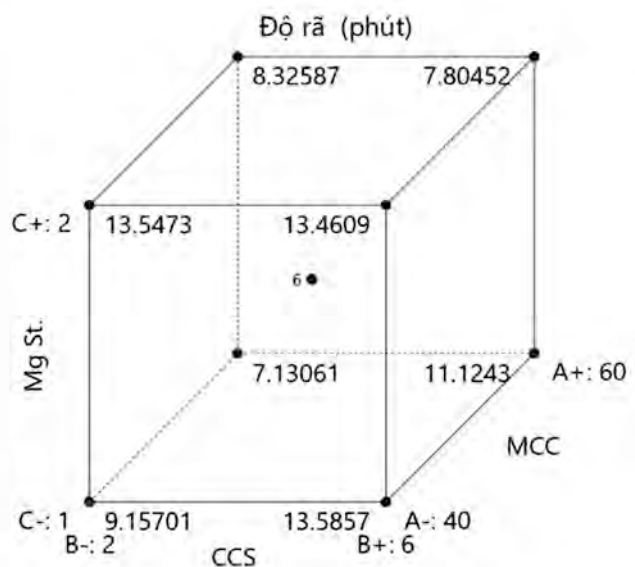
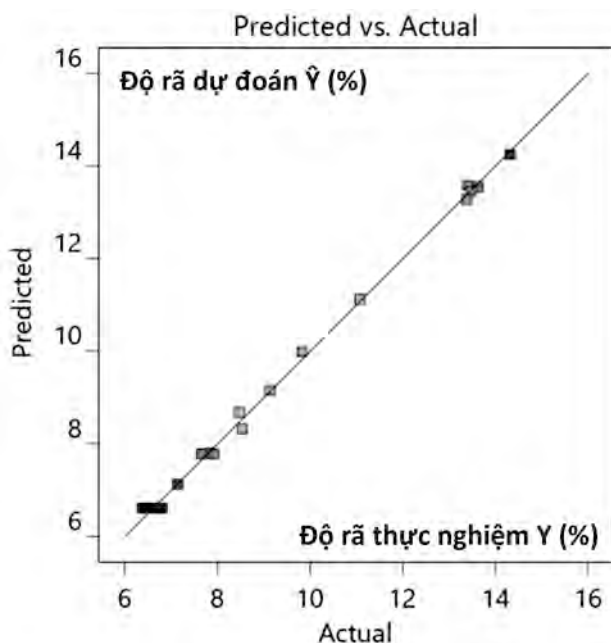
1.12-1.25 (mức khá-tốt), chỉ số nén nằm trong khoảng 16-20% (mức khá) và góc nghiêng nằm trong khoảng 20-30° (mức tốt) đã chứng minh rằng bột của các công thức có khả năng chảy tốt. Đây là điều cần thiết và quan trọng để tạo một viên nén đồng nhất. Hơn nữa, độ dày của các viên nén Febuxostat từ 20 công thức cũng được xác định với giá trị nằm

trong khoảng 2.7-2.8 mm.

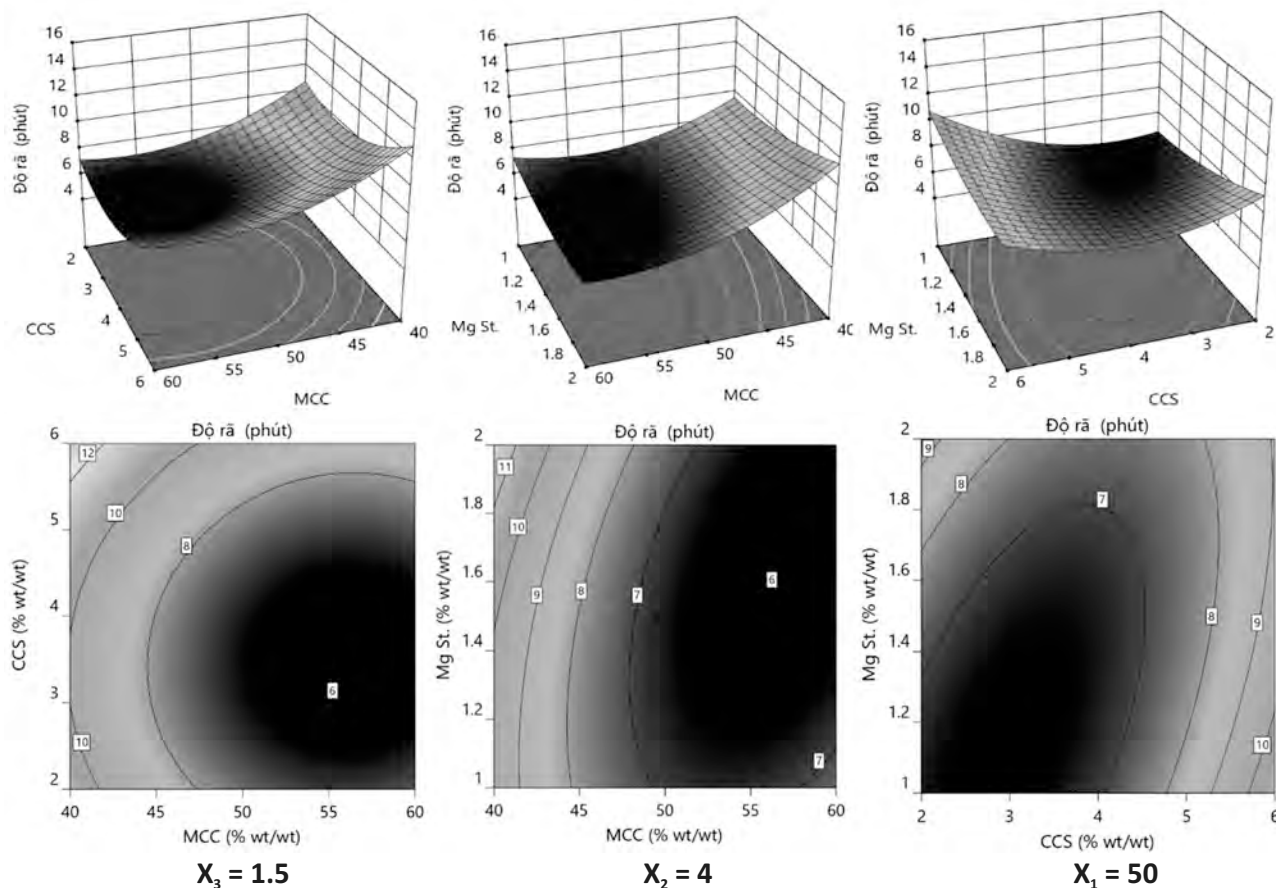
Năm đáp ứng gồm độ đồng đều khối lượng (% thay đổi khối lượng), độ cứng (N), độ mài mòn (%), độ rã (phút) và hàm lượng thuốc (%) được tối ưu hóa bằng phương pháp RSM. Kết quả của 5 đáp ứng từ 20 công thức viên nén Febuxostat được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Kết quả thực nghiệm của các đáp ứng trong thiết kế RSM

Công thức	Độ đồng đều khối lượng (%)	Độ cứng (N)	Độ mài mòn (%)	Độ rã (phút)	Độ rã dự đoán (%)	Hàm lượng thuốc (%)
Tiêu chuẩn*	±7.5%	>80 N	<1%	<15 phút	<15 phút	(85-115)%
F1	1.19	100.6	0.33	9.14	9.16	99.85
F2	0.55	99.9	0.16	7.15	7.13	99.98
F3	1.31	120.5	0.19	13.41	13.59	98.68
F4	0.97	120.4	0.25	11.08	11.12	99.36
F5	1.05	110.3	0.26	13.63	13.55	99.99
F6	1.11	100.9	0.17	8.54	8.33	98.93
F7	0.63	100.9	0.17	13.48	13.46	98.99
F8	1.21	112.7	0.21	7.86	7.81	98.22
F9	0.52	100.4	0.18	14.32	14.25	97.63
F10	1.2	120.6	0.41	7.66	7.79	99.36
F11	1.28	104.2	0.22	9.83	9.99	98.15
F12	1.17	102.9	0.22	13.38	13.28	99.09
F13	0.69	102.8	0.18	7.93	7.78	99.27
F14	0.99	98.7	0.18	8.48	8.68	99.58
F15	0.88	110.4	0.19	6.51	6.62	99.04
F16	0.64	104.3	0.21	6.77	6.62	99.96
F17	1.36	107.7	0.18	6.68	6.62	98.98
F18	0.96	100.1	0.18	6.54	6.62	99.14
F19	0.71	102.5	0.18	6.81	6.62	99.91
F20	1.08	121.8	0.31	6.39	6.62	98.65



Hình 1. Biểu đồ dự đoán - thực tế và biểu đồ khối lập phương (cube) của độ rã viên nén Febuxostat



Hình 2. Kết quả ảnh hưởng của các cặp biến độc lập đến độ rã (phút) (X_1 : MCCt (%), X_2 : CCS (%), X_3 : Mg St. (%))

Bảng 4. Kết quả phân tích ANOVA cho mô hình đa thức bậc hai

Nguồn biến thiên	Tổng bình phương	Bậc tự do	Trung bình bình phương	F	p
Độ đồng đều khối lượng					
Mô hình	1.14	9	0.1262	5.66	0.0061
Sự không tương thích LOF	0.1945	5	0.0389	6.86	0.0272
Độ cứng					
Mô hình	993.54	9	110.39	4.95	0.01
Sự không tương thích LOF	208.93	5	41.79	14.8	0.0051
Độ mài mòn					
Mô hình	0.0579	9	0.0064	3.05	0.0485
Sự không tương thích LOF	0.0197	5	0.0039	14.06	0.0057
Hàm lượng thuốc					
Mô hình	1.77	3	0.5884	1.47	0.2602
Sự không tương thích LOF	2.25	11	0.2043	0.2458	0.9755
Độ rã					
Mô hình	153.93	9	17.1	497.51	< 0.0001
Phần dư	0.3438	10	0.0344		
Sự không tương thích LOF	0.2102	5	0.042	1.57	0.3153
Sai số ngẫu nhiên	0.1335	5	0.0267		
Tổng số	154.27	19			

$CV\% = 2.0, R^2 = 0.9978 (R^2_{\text{hiệu chỉnh}} = 0.9958; R^2_{\text{dự đoán}} = 0.9884)$

LOF: lack of fit

Mô hình toán học mô tả mối quan hệ giữa độ rã (Y) của viên nén Febuxostat với các biến mã hóa như sau:

$$\hat{Y} = 6.62 - 1.92X_1 + 0.9768X_2 + 0.2676X_3 - 0.1087X_1X_2 - 0.7988X_1X_3 - 1.13X_2X_3 + 1.56x_1 + 1.77x_2 - 0.5717x_3$$

Kết quả phân tích ANOVA các mô hình đa thức bậc hai cho thấy 3 mô hình gồm độ đồng đều khối lượng (% thay đổi khối lượng), độ mài mòn (%) và độ cứng (N) có ý nghĩa với giá trị p < 0.05 nhưng sự không tương thích LOF đáng kể (p < 0.05). Ngoài ra, hàm lượng thuốc (%) đều thể hiện giá trị p của mô hình và LOF lớn hơn 0.05. Mặc dù sự không tương thích LOF của mô hình hàm lượng thuốc là không đáng kể (p > 0.05) nhưng mô hình không có ý nghĩa (p > 0.05). Do đó, các mô hình độ đồng đều khối lượng (% thay đổi khối lượng), độ mài mòn (%), độ cứng (N) và hàm lượng thuốc (%) không sử dụng cho tối ưu hóa thành phần công thức viên nén Febuxostat dập thẳng.

Tất cả 20 công thức viên nén Febuxostat đều thể hiện độ đồng đều khối lượng, độ mài mòn, độ cứng và hàm lượng thuốc trong giới hạn cho phép của tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V (Bảng 3). Độ đồng đều khối lượng thể hiện giá trị nằm trong khoảng 0.52-1.36% thỏa tiêu chuẩn ±7.5% đối với viên nén có khối lượng 80-250 mg. Độ cứng của các viên nén Febuxostat tốt và đều lớn hơn 80 N (trong khoảng 98.70-121.80 N), trong khi độ mài mòn của viên thấp nằm trong khoảng 0.16-0.41% thỏa tiêu chuẩn < 1% khối lượng viên nén. Ngoài ra, hàm lượng

thuốc nằm trong khoảng 97.63-99.99% thỏa tiêu chuẩn 85-115% (Dược điển Việt Nam V) và 95-105% (Dược điển Mỹ - USP) đã chứng minh rằng tất cả các công thức viên nén đều thể hiện độ đồng đều hàm lượng tốt và đạt cả tiêu chuẩn quốc tế [5, 8].

Mô hình độ rã (p < 0.05) có hệ số xác định cao (R² = 0.9978) và sự không tương thích LOF (p = 0.32 > 0.05) cho thấy có thể sử dụng mô hình để dự đoán thực nghiệm và phương trình hồi quy đã mô tả chính xác các số liệu thực nghiệm. Giá trị p liên quan đến kiểm định F của mô hình nhỏ hơn 0.05 (p < 0.0001). Ngoài ra, hệ số hiệu chỉnh cao (R²_{hiệu chỉnh} = 0.9958) cho thấy độ tương thích tốt của phương trình hồi quy với thực nghiệm từ đó chứng minh độ tin cậy thống kê (Bảng 4). Hệ số R²_{hiệu chỉnh} cho biết 99.59% sự biến đổi của độ rã là do ảnh hưởng của các biến độc lập như tỷ lệ MCC, CCS và Mg St. (% wt/wt) trong công thức; chỉ có dưới 1% sự thay đổi là do các yếu tố không xác định gây ra (sai số ngẫu nhiên). Bên cạnh đó, hệ số biến thiên CV% = 2.0 thấp chứng tỏ rằng các thí nghiệm được thực hiện chính xác cao. Hệ số p_{lack-of-fit} = 0.3153 > 0.05 chứng minh sự không tương thích là không đáng kể và mô hình có độ lặp lại tốt. Kết quả so sánh độ rã thu được từ thực nghiệm với giá trị dự đoán dựa trên mô hình và biểu đồ khối lập phương (cube) thể hiện ở Hình 1. Kết quả phân tích ANOVA của mô hình đa thức bậc hai và điều kiện tối ưu khi độ rã đạt tối thiểu lần lượt thể hiện ở Bảng 4 và 5.

Bảng 5. Điều kiện tối ưu khi độ rã (phút) của viên nén đạt tối thiểu

Biến	Giá trị tối ưu	Ŷ	Y	Sai số Y
X ₁	54.5062	6.2355	6.18 ± 0.03	0.89
X ₂	3.9252			
X ₃	1.8200			

Y: độ rã thực nghiệm (%), Ŷ: độ rã dự đoán (%), sai số (%) = |giá trị thực nghiệm - giá trị dự đoán|/giá trị dự đoán x 100

Kết quả ảnh hưởng của các cặp biến độc lập đến đáp ứng là độ rã (phút) thể hiện ở Hình 2. Ngoài ra, kết quả ảnh hưởng phức tạp của tá dược MCC, CCS và Mg St. đến độ rã cũng được thể hiện trong phương trình hồi quy mã hóa thông qua các hệ số tương tác, hệ số hồi quy bậc 1 và bậc 2. Để được chất trong viên nén có thể hòa tan, hấp thu và có tác dụng trị liệu thì điều quan trọng là viên nén cần phải rã. Do đó, độ rã là một chỉ tiêu bắt buộc trong kiểm nghiệm chất lượng viên nén. Xét mối quan hệ tổng quát, độ rã viên nén Febuxostat và tá dược

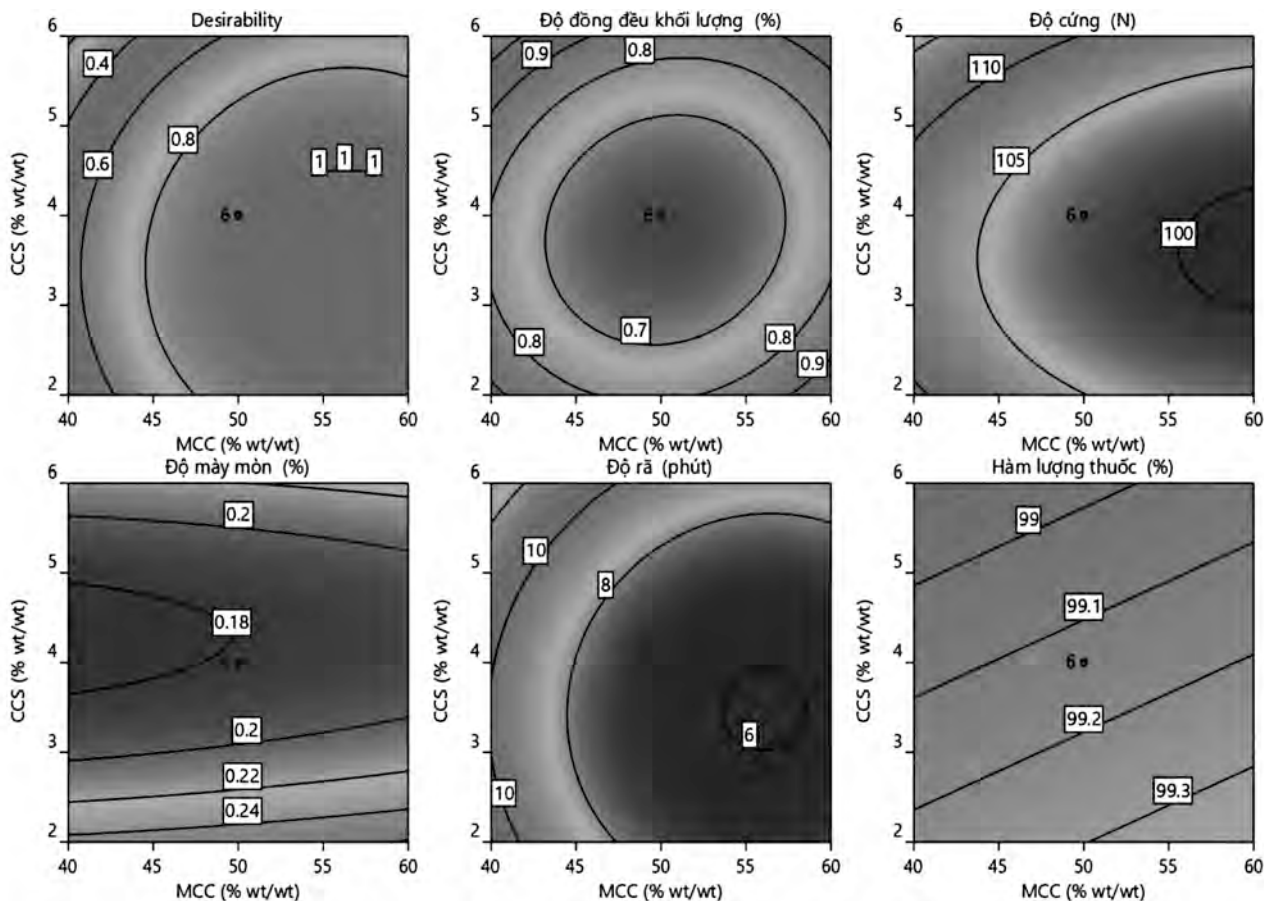
trơn bóng Mg St. tỷ lệ thuận khi tỷ lệ Mg St. tăng đã tác động tiêu cực làm độ rã tăng. Trong khi đó, sự ảnh hưởng của tá dược độn MCC và tá dược siêu rã CCS đến độ rã viên nén Febuxostat tương tự như đường cong hình parabol. Sự tăng MCC và CCS trong khoảng từ mức thấp (mức -1) đến giá trị tối ưu dự đoán (điểm cực tiểu của đường cong) thể hiện tác động tích cực làm độ rã giảm. Tuy nhiên, sự tăng tá dược độn MCC và tá dược siêu rã CCS trong khoảng từ mức giá trị tối ưu dự đoán đến mức cao (mức +1) thể hiện tác động tiêu cực làm

độ rã tăng tương tự như Mg St.

Kết quả dự đoán từ mô hình cho thấy độ rã đạt tối thiểu khi $X_1 = 54.506\%$, $X_2 = 3.925\%$ và $X_3 = 1.820\%$. Độ rã được dự đoán từ mô hình với giá trị là 6.2355 phút, trong khi giá trị độ rã thực nghiệm của công thức tối ưu là 6.18 phút với sai số 0.89% (< 1%) khi so sánh với giá trị dự đoán (Bảng 5). Kết quả này đã chứng minh rằng mô hình xây dựng thể hiện độ chính xác và độ lặp lại tốt.

So sánh với các nghiên cứu tương tự về Febuxostat trên thế giới, viên nén Febuxostat 40 mg với thành phần tá dược gồm: mannitol 130 mg, crospovidon - MCC (tá dược co-processed) 20 mg, lactose 15 mg, Mg St. 15 mg, talc 10 mg đã thể hiện độ rã nhỏ nhất [9]. Ngoài ra, nghiên cứu về nâng cao độ hòa

tan dược chất Febuxostat đã được thực hiện bằng kỹ thuật sấy phun phân tán rắn vô định hình. Kết quả cho thấy công thức có độ hòa tan tối ưu gồm: phân tán rắn Febuxostat 120 mg (tương đương Febuxostat 40 mg), kollidon SR 38.5%, HPMC K4M 7.72%, silicon dioxit 0.5%, Mg St. 0.5%, MCC vừa đủ 250 mg [10]. Thành phần công thức viên nén Febuxostat dập thẳng trong nghiên cứu hiện tại thể hiện tỷ lệ MCC cao hơn (khoảng 54.5%) và có sự hiện diện của tá dược siêu rã CCS (khoảng 4%). Ngoài ra, số lượng tá dược ít hơn và quy trình dập viên được đơn giản hóa theo phương pháp dập thẳng là điều kiện quan trọng trong giảm chi phí sản xuất thuốc của nghiên cứu, từ đó giảm gánh nặng điều trị cho bệnh nhân.



Hình 3. Kết quả dự đoán thông số viên của các mô hình (Mg St. - mức 0)

4. KẾT LUẬN

Công thức viên nén Febuxostat tối ưu đã được phát triển thông qua thiết kế thực nghiệm RSM với các biến độc lập gồm tỷ lệ MCC, CCS và Mg St. Kết quả cho thấy tất cả công thức đều thể hiện thông số bột tốt và thông số viên nén thỏa mãn tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V gồm: độ cứng, độ đồng đều khối lượng, độ mài mòn, độ rã và hàm lượng thuốc. Mô hình độ rã được

xây dựng thành công và có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$). Đặc biệt, mô hình độ rã cũng cho thấy mức độ tương thích tốt với thực nghiệm với sai số nhỏ hơn 1%.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện dưới mã số đề tài GVTC16.08.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] L. Gaffo, *Clinical manifestations and diagnosis of gout*, Uptodate. Last updated: Jun 01, 2022.
- [2] U.S. Food and Drug Administration (FDA), *Uloric (Febuxostat) Tablets - Drug approval package*, Drugs@FDA. Approval date: 2/13/2009. Available on: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021856s000toc.cfm.
- [3] UpToDate, *Febuxostat: Drug information*, Lexicomp. Accessed: September 21, 2022.
- [4] P. C. Em, V. V. Lenh, N. V. Cuong, N. D. Ngoc Thoi and L. T. Tuong Vi, "Formulation development, optimization, *in vivo* antidiabetic effect and acute toxicity of directly compressible herbal tablets containing *Merremia tridentata* (L.) extract," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 84, p. 104445, 2023. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.104445.
- [5] Bộ Y tế Việt Nam, *Dược điển Việt Nam V*, lần xuất bản thứ năm. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, 2018.
- [6] S. S. Muvvala, M. M. Pavuluri and V. N. Ratnakaram, "Simple and Validated Ultraviolet Spectrophotometric Method for the Estimation of Febuxostat in Bulk and Pharmaceutical Dosage Forms," *Oriental J Chem.*, vol. 29, pp. 235-240, 2013.
- [7] P. J. Sheskey, W. G. Cook and C. G. Cable, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, eighth edition. Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2017.
- [8] USP USP44-NF39, *United State Pharmacopoeia 44 - National Formulary 39*, the United States Pharmacopeial Convention, Inc, Rockville, MD, 2021.
- [9] M. Kaur, A. Mittal, M. Gulati, D. Sharma and R. Kumar, "Formulation and *in vitro* evaluation of fast dissolving tablets of febuxostat using co-processed excipients," *Recent Patents Drug Deliv. Form.*, vol. 14, pp. 48-62, 2020.
- [10] V. Patel, A. Patel and A. Shah, "Enhancing the dissolution rate of poorly soluble drug Febuxostat using spray dried amorphous solid dispersion technique," *Ars Pharm.*, vol. 64, pp. 123-138, 2023.

Application of response surface method to optimize the direct compression formulation of Febuxostat tablets

Nguyen Thi Anh Nguyet, Le Thi Tuong Vi,
Vo Thi Bich Ngoc and Pham Canh Em

ABSTRACT

Febuxostat is a novel, powerful, orally-administered, non-purine, xanthine oxidase inhibitor used for treating gout and ceaseless tophaceous gout. Besides, the direct compression method was used due to the simpler and more economical manufacturing process. The aim of this study was to develop a simple and cost-effective direct compression formulation of Febuxostat tablets by response surface methodology (RSM). The optimal tablet formulation for minimal disintegration time consisted of 54.506% MCC, 3.925% CCS, and 1.820% Mg St. In addition, the optimized formulation fully met the Vietnam Pharmacopoeia V acceptance standards. The actual values obtained using the optimal conditions closely matched the predicted values, with a low percent error (less than 1%). In conclusion, the application of the DOE (design of experiments) approach successfully developed Febuxostat tablets, which can offer various advantages in terms of cost-effectiveness and simple manufacturing methods.

Keywords: *Febuxostat, tablet, optimization, RSM, direct compression*

Received: 07/08/2023

Revised: 01/10/2023

Accepted for publication: 02/10/2023